مجلهٔ دانشگاه علوم پزشکی بابل
دوره نوزدهم، شماره ۲، بهمن ۱۳۹۵، صفحه ۷۰-۶۵

گزارش مورد

درمان با کلسیم خوراکی دوز بالا در بیماران مبتلا به ریکتز وابسته به ویتامینD نوع ۲

رحیم وکیلی (MD)[۱]، سمانه نوروزی اصل (MD)[۱*]، مجید سزاوار (MD)[۲]، حسین زائری(MD)[۳]

۱-گروه غدد کودکان، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی مشهد
۲-گروه بیماری های کودکان، دانشگاه علوم پزشکی مشهد
۳-مرکز تحقیقات سلامت نوزادان و کودکان، دانشگاه علوم پزشکی گلستان

دریافت: ۹۵/۷/۱۵، اصلاح: ۹۵/۹/۶، پذیرش: ۹۵/۱۰/۲۶

خلاصه

سابقه و هدف: ریکتز وابسته به ویتامین D نوع ۲(VDDR2) Vitamin D-Dependent Rickets Type 2 بیماری نادر ژنتیکی ناشی از موتاسیون در گیرنده ویتامین D بوده و منجر به مقاومت به اثرات بیولوژیک کلسیتریول خواهد شد. این بیماری معمولا بسته به نوع جهش، حتی به دوزهای بالای کلسیتریول مقاوم بوده و درمان موفق این بیماران مستلزم اصلاح هایپوکلسمی از طریق تجویز کلسیم با دوز بالا و حذف مسیر معیوب رسپتور است. تجویز کلسیم به صورت وریدی علاوه بر نیاز به بستری مکرر و صرف هزینه بالا با عوارض و مشکلاتی همچون آریتمی و سپسیس، عفونت در کاتتر وریدی و هایپرکلسیوری همراه است. هدف از گزارش این موارد، تاثیرات مثبت درمانی کلسیم خوراکی دوز بالا در ۴ بیمار مبتلا ریکتز وابسته به ویتامینD نوع2 می‌باشد.

گزارش موارد: در این مطالعه ۴ بیمار مبتلا به VDDR2که بر اساس علایم بالینی و بیوشیمی ریکتز همراه با آلوپسی تشخیص داده شده اند، در مرکز غدد و متابولیسم کودکان بیمارستان امام رضا (ع) تحت درمان با کلسیم خوراکی با دوز بالا (300mg/kg/day) قرار گرفتند. در مدت کوتاهی بدون ایجاد عوارض جانبی، علاوه بر بهبود یافته های بیوشیمی، افزایش سرعت رشد قدی و قدرت و کشش عضلات مشاهده گردید و حتی یک بیمار در طی یک هفته پس از شروع درمان برای نخستین بار شروع به راه رفتن مستقل نمود. بیماران به مدت یکسال هر ۳ ماه تحت پیگیری منظم از لحاظ قد و وزن، سرعت رشد و فاکتور های بیوشیمی شامل کلسیم، فسفر و آلکالن فسفاتاز قرار گرفتند.

نتیجه گیری: مناسب به نظر میرسد که در هر بیمار مبتلا به VDDR2 ، بخصوص بیمارانیکه در سن پایین تری تشخیص داده میشوند، بدون در نظر گرفتن نوع موتاسیون در رسپتور ویتامین D، یک تریال ۳-۶ ماهه کلسیم خوراکی با دوز بالا شروع گردد.

واژه‌های کلیدی: ریکتز وابسته به ویتامین D تیپ ۲(VDDR2)، کلسیم خوراکی با دوز بالا، گیرنده ویتامین D(VDR)، کلسیتریول.

مقدمه

علی رغم اقدامات پیشگیری کننده و استفاده از مکمل، همچنان کمبود ویتامین Dدر راس علل ریکتز است. در صورت بروز ریکتز در شیر خوارانی که به طور منظم روزانه ۴۰۰ واحد ویتامین D دریافت کرده اند یا عدم بهبود ریکتز بعد از درمان مناسب با ویتامین D احتمال وجود ریکتز ژنتیکی ناشی از نقص در سنتز یا عملکرد ویتامین D مطرح است. ویتامین D جذب شده در بدن طی دو مرحله هیدروکسیلاسیون به 1,25(OH)2D3یاcalcitriol تبدیل میشود و از طریق اتصال با گیرنده ویتامین vitamin D receptor(VDR) D منجر به حفظ سطح نرمال کلسیم خون خواهد شد (۶-۱). جهش های غیرفعال کننده در رسپتور ویتامینD (VDR) به صورت هموزیگوت منجر به مقاومت به اثرات بیولوژیک کلسیتریول و بروز ریکتز وابسته به ویتامین د تیپ۲) Vitamin D-Dependent Rickets Type 2-VDDR2) یا نرمی استخوان ارثی مقاوم به ویتامین D (Hereditary Vitamind-Resistantn Rickets) خواهد شد. از تظاهرات بالینی، درد استخوانی، هایپوتونی و ضعف عضلات، تشنج هایپوکلسمیک می‌باشد. مرگ به دنبال عوارض تنفسی ناشی از حرکات غیر طبیعی قفسه سینه محتمل است. درد اندام های تحتانی منجر به تاخیر در را ه افتادن و کسب مهارتهای حرکتی میشود. شکستگی‌های مکرر و هایپوپلازی و پوسیدگی های دندانی در این بیماران شایع است. آلوپسی یک یافته با ارزش تشخیصی در این نوع خاص ریکتز است که در ۸۰٪ بیماران وجود دارد و معمولا از بدو تولد وجود دارد یا در طی ماههای اول زندگی ظاهر میشود. آلوپسی ممکن است اولین علامت بیماری باشد و به خصوص در خانواده هایی که فرزند قبلی مبتلا دارند به تشخیص زودرس بیماری کمک می‌کند(۷). وسعت و شدت آلوپسی حتی در بیماران با جهش مشابه در رسپتور ویتامینD متغیر است. شدت آلوپسی با شدت مقاومت رسپتور ارتباط مستقیم دارد و بیمارانی که آلوپسی دارند به درمان با دوز سوپرافیزیولوژیک تمام اشکال ویتامین D مقاوم هستند. وجود آلوپسی و عدم پاسخ به کلسیتریول یافته های مهمی برای افتراق VDDR2 از سایر علل ریکتز هستند(۸). عدم پاسخ گیرنده به کلسیتریول منجر به بروز هایپوکلسمی، هایپر پارا ثانویه و هایپوفسفاتمی و افزایش شدید الکالن فسفاتاز علی رغم سطح بسیار بالای کلسیتریول (۳۰۰-۱۰۰۰ پیکو گرم/میلی لیتر) میگردد. سطح هیدروکسی ویتامینD، نرمال است مگر اینکه بیمار همزمان کمبود ویتامین D داشته باشد. یافته های رادیوگرافیک اسکلتی تغییرات راشیتیک را در انتهای استخوانهای بلند نشان میدهد. بهبود خودبخودی ریکتز در سن ۱۵-۷ سال و در حوالی زمان بلوغ احتمالا تحت تاثیر استروژن به دلیل کاهش نیاز اسکلتی کلسیم

*مسئول مقاله: دکتر سمانه نوروزی اصل
آدرس: مشهد، بیمارستان اما رضا(ع)، گروه بیماری های کودکان. تلفن: ۰۵۱-۳۸۵۹۳۰۴۵
E-mail: Norouziasls@mums.ac.ir

[DOR: 20.1001.1.15614107.1395.19.2.9.8]
[DOI: 10.22088/jbums.19.2.65]

و فعال شدن مکانیسم های جذب روده ای کلسیم که مستقل از VitD هستند، گزارش شده است (۱۰-۸). تشخیص VDDR2 با سطوح بالای کلسیتریول در یک بیمار مبتلا به ریکتز گذاشته شده و با شناسایی جهش‌های غیرفعال کننده VDR اثبات میشود.بیشتر از ۱۰۰ مورد VDDR2 و بیش از ۴۵ نوع جهش در VDR تا کنون گزارش شده است(۸). هیچ گایدلاین مناسبی برای درمان VDDR2 وجود ندارد و موفقیت درمان وابسته به شدت مقاومت هورمونی بسیار متفاوت است. اکثر بیماران بخصوص مواردی که با آلوپسی همراه هستند به درمان با کلسیتریول پاسخ نمیدهند (و در حقیقت سطح کلسیتریول اندوژن هم بسیار افزایش یافته) و درمان موفق نیاز به اصلاح و حذف هایپوکلسمی و هایپر پارا ثانویه دارد که با تجویز دوز بالای کلسیم به صورت وریدی حاصل میگردد. مسیر وریدی، نقص جذب روده ای کلسیم ناشی از اختلال عملکرد رسپتور را دور میزند اما پیش نیاز آن وجود کاتتر مرکزی است و به تبع با عوارضی مانند عفونت و سپسیس، نکروز زیر جلدی و آریتمی قلبی و مشکلات مربوط به انسداد کاتتر همراه است، ضمن اینکه نیاز به بستری مکرر و صرف وقت و هزینه زیادی دارد (۱۱). همچنین به دنبال توقف درمان وریدی، با گذشت زمان علایم بیماری برگشت خواهد کرد(۸).

بر اساس گزارش موارد موفق درمان این بیماران با کلسیم خوراکی با دوز بالا (۳۰۰mg/kg/day) و عدم وجود مشکلات درمان وریدی و اثرات درمانی مشابه کلسیم خوراکی به عنوان درمان ارجح در این بیماران پذیرفته شده و توصیه میشود قبل از شروع درمان وریدی یا در بیمارانیکه تحت درمان وریدی هستند، بعد از اصلاح تغییرات راشیتیک، کلسیم با دوز بالا به صورت خوراکی تجویزگردد (۱۴-۱۲). هدف از این مطالعه گزارش تاثیرات مثبت درمانی کلسیم خوراکی با دوز بالا در ۴ بیمار مبتلا ریکتز وابسته به ویتامینD می‌باشد. لذا در این مطالعه ۴ بیمار که برای آنها تشخیص VDDR2 گذاشته شده تحت درمان با کلسیم خوراکی با دوز بالا قرار گرفتند، معرفی می گردند.

گزارش موارد

در سرویس غدد ومتابولیسم کودکان مشهد در بیمارستان امام رضا (ع) ۴ بیمار با علایم بالینی ریکتز و آلوپسی که یافته های بیوشیمی و رادیولوژیک موید VDDR2 بوده است، تحت درمان با دوز بالای کلسیم خوراکی (۳۰۰mg/kg/day) قرار گرفتند: حوا دختر ۲سال و ۹ماهه از استان گلستان (ترکمن صحرا) فرزند اول از والدین منسوب با قد و وزن تولد طبیعی بوده است بدو تولد موها طبیعی بوده و در طی ماههای اول دچار آلوپسی تمام بدن شده و در **یک** سالگی به دلیل کوتاه قدی و انحنا اندام تحتانی و پهن شدگی انتهای اندامها بدون سابقه تشنج مراجعه مینماید. یافته های آزمایشگاهی شامل کلسیم و فسفر پایین و الکالن فسفاتاز و پاراتومون بسیار بالا بوده و همچنین شواهد رادیولوژیک ریکتز در انتهای استخوانهای بلند رویت شده. با توجه به یافته های بالینی و بیوشیمی و رادیولوژی ریکتز در کنار الوپسی توتالیس با تشخیصVDDR2 تحت درمان با کلسیم خوراکی دوز پایین همراه با ۱۰ عدد کلسیتریول روزانه بوده است و از دی ماه ۱۳۹۴ درمان با ۳ گرم کلسیم خوراکی و ۱ میکرو گرم کلسیتریول روزانه شروع شد ودر چند ماه از شروع درمان افزایش سرعت رشد قدی و افزایش قدرت و کشش عضلانی و کاهش درد استخوانی و دفعات زمین خوردن و کنترل بهتر راه رفتن ظاهر گردید. همچنین بهبود یافته های بیوشیمی بصورت افزایش کلسیم و فسفر و کاهش آلکالن فسفاتازمشاهده شد. تغییرات رادیولوژیک واضح نبود و سیر بهبود در آلوپسی مشاهده نشد (جدول۱).

جدول ۱. یافته های آزمایشگاهی کودک بیمار اول قبل و بعد از درمان

زمان / مشخصات	قبل از درمان	شروع درمان	۳ ماه بعد
سن(ماه)	۲۴ ماهه	۳۲ ماهه	۳۵ ماهه
وزن(کیلوگرم)	۱۲	۵/۱۱	۱۱
قد(سانتی متر)	۸۲	۸۴	۸۷
کلسیم(میلی گرم بر دسی لیتر)	۵/۸	۵/۹	۸/۹
فسفات(میلی گرم بر دسی لیتر)	۸/۲	۵/۴	۸/۳
Alp(میلی گرم بر دسی لیتر)	۲۷۶۷	۱۹۹۲	۱۸۹۹

میثم پسر ۳ ساله از ترکمن صحرا و فرزند اول از والدین منسوب (دخترداییو پسرعمه) و دارای نسبت فامیلی دور با بیماراول مطالعه ما(حوا) با وزن تولد ۳۳۰۰ گرم و قد ۵۱ سانتی متر و با زایمان طبیعی متولد شده است در طی ماههای اول مادر متوجه آلوپسی وی شده است. در سن ۸ ماهگی علی رغم دریافت مکمل ویتامینی به علت فونتانل پهن و رشد قدی نامناسب مورد بررسی قرارگرفته ودر آزمایشات کلسیم و فسفر پایین و آلکالن فسفاتاز بسیار بالا ودر گرافی دست علایم ریکتز داشته است وتحت درمان با ۶۰۰۰۰۰ واحد ویتامین قرار گرفته ولی علایم بهبود مشاهده نمیگردد.

در سن ۱۶ ماهگی با تشنج هایپوکلسمیک بستری میگردد و پس از دریافت کلسیم وریدی به سرویس غدد ومتابولیسم کودکان مشهد مراجعه می‌نماید. در سن ۱۸ ماهگی وزن ۹ کیلوگرم و قد۷۰ سانت داشته در معاینه آلوپسی در تمام بدن و فونتانل پهن و عریض شدن مچ دست و پا داشته و راه رفتن ایشان با اشکال و زمین خوردن مکرر بوده است و قادر به دویدن و بالا رفتن از پله نبوده و در آزمایش کلسیم ۳/۶ mg/dl و فسفر ۶/۲ mg/dl و آلکالن فسفاتاز ۳۱۰۰ mg/dl و سطح طبیعی ویتامین D داشته و باتوجه به یافته های بالینی و بیوشیمی و رادیولوژی ریکتز در کنار آلوپسی توتالیس با تشخیص VDDR2 از ۵/۱ سالگی تحت درمان روزانه ۱۲ عدد کلسیتریول و ۱۰ سی سی کلسیم هر ۶ ساعت بوده است و از دی ماه ۹۴، درمان ایشان به۳ گرم کلسیم خوراکی و ۴ عدد کلسی تریول تغییر یافت(جدول۲).

جدول ۲. یافته های آزمایشگاهی کودک بیمار دوم قبل و بعد از درمان

زمان / مشخصات	قبل درمان	شروع درمان	۳ ماه بعد
سن	۲ساله	۳۴ ماهه	۳۷ ماهه
وزن (کیلوگرم)	۵/۹	۱۰	۱۱
قد(سانتی متر)	۷۶	۷۹	۵/۸۱
کلسیم(میلی گرم بر دسی لیتر)	۳/۶	۵/۸	۹
فسفات(میلی گرم بر دسی لیتر)	۲/۴	۳/۹	۸/۲
Alp(میلی گرم بر دسی لیتر)	۳۶۰۰	۹۲۶	۴۴۲

[DOR: 20.1001.1.15614107.1395.19.2.9.8]
[DOI: 10.22088/jbums.19.2.65]

پس از شروع درمان کلسیم خوراکی علاوه بر بهبود یافته های بیوشیمی شامل افزایش کلسیم وفسفر و کاهش آلکالن فسفاتاز بیمار توانایی راه رفتن مستقل و دویدن را پیدا نموده ودفعات زمین خوردن کاهش یافته و بهبود واضح در کشش و قدرت عضلات مشاهده شد. درد اندام های تحتانی کاهش داشته و سرعت رشد قدی افزایش داشت ولی تغییر واضحی در یافته های رادیو لوژیک و شدت آلوپسی مشاهده نگردید.

مهدی ۴ ساله از بندر ترکمن از والدین غیرمنسوب با آلوپسی توتالیس و کوتاه قدی و انحنا و دفورمیتی اندام تحتانی و سابقه تشنج هایپو کلسمیک در ۲ سالگی تشخیص داده شده و تحت درمان روزانه با ۶ عدد کلسترول و ۱۰ سی سی کلسیم هر ۶ ساعت بوده و از آبان ۹۴ درمان ایشان به۳ گرم کلسیم خوراکی و ۴ عدد کلسیترول تغییر یافت (جدول ۳). از لحاظ بالینی پس از شروع درمان بیمار توانایی راه رفتن بدون کمک را کسب نمود. میزان فعالیت و تحرک بیمار افزایش یافته ودرد استخوانی و زمین خوردن کاهش یافته و رشد قدی با سرعت مناسبی افزایش یافته است. حمیدرضا از چناران ۴ ساله (جدول ۴) فرزند اول از والدین منسوب که در یک سالگی به دلیل عدم توانایی نشستن و فونتانل پهن تشخیص ریکتز گذاشته شده و تحت درمان با ویتامینD قرار گرفته ولی به دلیل عدم پاسخ بالینی پس از ۸ ماه به سرویس غدد ارجاع شده است.

جدول ۳. یافته های آزمایشگاهی کودک بیمار سوم قبل و بعد از درمان

مشخصات	زمان قبل از درمان	۱۸/۸/۹۴ شروع	۳ ماه بعد	۶ ماه بعد
سن(ماه)	۴۸	۵۲	۵۵	۵۸
وزن(کیلوگرم)	۷/۱۵	۱۶	۱۶	۱۷
قد(سانتی متر)	۹۰	۹۱	۹۲	۹۵
کلسیم(میلی گرم بر دسی لیتر)	۲/۸	۵/۸	۳/۹	۶/۹
فسفات (میلی گرم بر دسی لیتر)	۷/۳	۵/۴	۳/۶	۶۲/۴
Alp(میلی گرم بر دسی لیتر)	۱۲۳۲	۱۵۶۰	۱۱۴۳	۱۰۰۳

جدول۴.یافته های آزمایشگاهی کودک بیمار چهارم قبل و بعد از درمان

مشخصات	زمان		۱۴/۶/۹۴ شروع	۶ ماه بعد	۸ ماه بعد	۹ ماه بعد
سن(ماه)	۲۸	۳۵	۳۹	۴۵	۴۷	۴۸
وزن(کیلوگرم)	۱۰	۲/۱۰	۵/۱۰	۸/۱۰	۱۱	۱۲
قد(سانتی متر)	۷۴	۸۱	۸۸	۸۹	۹۰	۹۴
کلسیم(میلی گرم بر دسی لیتر)	۸/۶	۲/۶	۵/۶	۸۳/۷	۱۹/۷	۷۹/۷
فسفات(میلی گرم بر دسی لیتر)	۶/۳	۶/۲	۶/۲	۸۹/۲	۹۸/۳	۰۲/۴
Alp(میلی گرم بر دسی لیتر)	۸۶۲۶	۱۱۱۹۴	۹۶۹۹	۶۰۷۵	۴۱۶۵	۳۵۶۰

در این بیمار هم با در نظر گرفتن آلوپسی توتالیس و کوتاه قدی و تغییرات اسکلتی و بیوشیمی ریکتز و عدم پاسخ به درمان ویتامینی تشخیص VDDR2 گذاشته شده و تحت درمان با۳۰عدد کلسترول و شربت کلسیم ۵ سی سی هر ۶ ساعت قرار گرفته است ولی بیمار سابقه بستری مکرر (هر ماه) جهت دریافت کلسیم تزریقی داشته (متوسط کلسیم ۶–۶/۵ میلیگرم بر دسی لیتر را داشته است).

تا سن ۴ سالگی قادر به راه رفتن نبوده است و از دردهای شدید اندام تحتانی شکایت داشته است. پس از یک هفته از شروع درمان با ۳ گرم کلسیم خوراکی بیمار به صورت دراماتیکی برای نخستین بارشروع به راه رفتن نمود و در مدت کوتاهی سرعت رشد قدی و قدرت عضلانی افزایش یافت و جهت دریافت کلسیم تزریقی بستری نشد. علاوه بر بهبود یافته های بالینی تغییرات بیوشیمی بصورت افزایش کلسیم و فسفر و کاهش آلکالن فسفاتاز مشاهده گردید.

در تمام بیماران گزارش شده بهبود نسبی یافته های بیوشیمی و بالینی دیده شد و احتمالا برای مشاهده تغییرات رادیولوژیکی نیاز به زمان بیشتری است. هیچکدام از بیماران درمان شده علایمی از یبوست و ناراحتی گوارشی نداشتند و با کنترل U/A و نسبت Cal/Crt و سونوگرافی کلیه شواهد هایپرکلسیوری مشاهده نگردید و به مدت یکسال هر ۳ ماه تحت پیگیری منظم از لحاظ قد و وزن، سرعت رشد و فاکتور های بیوشیمی شامل کلسیم، فسفر و آلکالن فسفاتاز قرار گرفتند.

بحث و نتیجه گیری

در این مطالعه ۴ بیمار مبتلا به VDDR2 تحت درمان با کلسیم خوراکی با دوز ۳۰۰mg/kg/ day قرار گرفتند و در مدت کوتاهی بهبود علایم بالینی شامل افزایش قدرت،کشش و تون عضلات و کسب توانایی راه رفتن و دویدن ظاهر شد و طوریکه یک بیمار در طی یک هفته، برای اولین بار شروع به راه رفتن نمود. سرعت رشد قدی و وزنی بیماران افزایش چشمگیری داشت اما شدت آلوپسی تغییر قابل ملاحظه ای نداشت.

بیماران تحت درمان شکایتی از مسایل گوارشی نداشتند و در بررسی سریال U/A, Cal/Crt ratio و سونوگرافی کلیه ها شواهدی از هایپرکلسیوری و نفروکلسینوزیس وجود نداشت. درمطالعه Hochberg و همکاران در طی ماههای ابتدایی درمان کلسیم خوراکی با دوزبالا، عوارض گوارشی و ناراحتی شکم به صورت شایع در بیماران وجود داشت که با افزایش تدریجی دوز دارو برطرف گردیدو بعد از این دوره تطابق هیچ شکایت یا عارضه جانبی در بیماران مشاهده نگردید(۱۲). بهبود یافته های بیوشیمی به صورت افزایش کلسیم و فسفر و افت آلکالن فسفاتاز مشاهده شد ولی تغییر واضح در علایم رادیولوژیک ظاهر نشد و احتمالا برای رویت بهبود علایم رادیولوژیک زمان بیشتری نیاز است وشاید انجام دانسیتومتری در این راستا موثر باشد. Wong و همکاران یک دختر ۸ ساله مبتلا به VDDR2 را تحت درمان با کلسیم خوراکی دوز بالا قرار دادند و پس از مشاهده بهبود بالینی و رادیولوژیک بیان کردند کلسیم خوراکی دوز بالا یک انتخاب درمانی مناسب در این بیماران است(۱۳). Sakati و همکاران در یک پسر ۶ ساله مبتلا به VDDR2پس از مشاهده بهبود چشمگیر بالینی و رادیولویک با دریافت روزانه ۳–۴ گرم کلسیم خوراکی نتیجه گرفتند در بیمارانی که به کلسیتریول پاسخ نمی دهندکلسیم خوراکی دوز بالارا می‌توان جایگزین کلسیتریول نمود (۱۴). در مطالعه Hochberg و همکاران که بر روی ۱۰ بیمار مبتلا به VDDR2انجام شد، ۸ بیمار ابتدا تحت درمان کلسیم وریدی از طریق کاتتر اینترا کاوال قرار گرفتند و بعد از ظهور علایم بهبود رادیولوژیک ریکتز، کلسیم خوراکی با دوز ۳/۵– ۹ $gr/m^2/day$ شروع گردید و ۲بیمار ۱/۱و ۲/۲ ساله بلافاصله بعد از تشخیص روی درمان کلسیم خوراکی قرار گرفتند، در هر دو گروه در طی یک هفته بعد ازشروع درمان، دردهای استخوانی حذف و افزایش

[DOR: 20.1001.1.15614107.1395.19.2.9.8]
[DOI: 10.22088/jbums.19.2.65]

سرعت رشد قدی مشاهده شد.کلسیم و فسفر و الکالن فسفاتاز و PTH در طی یکسال به محدوده طبیعی برگشت ولی بهبود علایم رادیولوژیکی ریکتز در گروهی که درمان وریدی دریافت کرده بودند، سریعتر ظاهر گردید. بیمارانیکه کلسیم وریدی دریافت کرده بودند، مشکلات و عوارض زیادی را تجربه نمودند. آریتمی قلبی بخصوص برادیکاردی در طی هفته اول درمان و مواردی از سپتی سمی (با فرکونسی یکی در ۸ ماه) در تمام بیماران اتفاق افتاد که نیاز به بستری، قطع کلسیم تراپی و آنتی بیوتیک وریدی داشتند. کاتتر ورید مرکزی با تناوب یکی در ۱۴ ماه نیاز به تعویض تحت بیهوشی عمومی داشت و در تمام بیماران بعد از نرمال شدن غلظت کلسیم، هایپرکلسیوری مشاهده شد ولی شواهدی از نفروکلسینوزیس در سونوگرافی نداشتند (۱۲). در مطالعه Huahg و همکاران در یک بیمار مبتلا به VDDR2 که حفظ مسیر وریدی به علت عفونت های مکرر امکانپذیر نبود، کلسیم با دوز بالا به صورت انترال با استفاده ازلوله گاستریک در اصلاح اختلالات متابولیک بیماری موثر بود(۱۵). در این راستا Srivastava T و همکاران با در نظر گرفتن اینکه در بیماران VDDR2، هایپرپاراتیروئیدی در پاتوفیزیولوژی تغییرات راشیتیک نقش عمده ای دارد، از Cinacalcet که برای کاهش هایپر پاراتیروئیدی در نارسایی کلیه بکار میرود، همراه کلسیم خوراکی با دوز بالا در درمان بیماران VDDR2 استفاده نمودند. عملکرد ایشان منجر به اصلاح هایپرپاراتیروئیدی و سایر اختلالات متابولیک ریکتز گردید (۱۶). در مطالعه Azemi و همکاران در یک مورد بیمار مبتلا بهVDDR2 بعد از ۵/۳ ماه کلسیم وریدی که انفوزیون روزانه آن بیشتر از ۱۸ساعت زمان میگرفت، کلسیم خوراکی با دوز بالا منجر به حفظ مداوم سطح سرمی کلسیم بیش از ۸ mg/dl شد (۱۷). به دلیل اثرات درمانی مشابه و فقدان عوارض جانبی عمده و نیز سهولت تجویز کلسیم خوراکی با دوز بالا در درمان بیماران مبتلا به VDDR2، مناسب به نظر میرسد که در هر بیمار بخصوص آنهایی که در سن پایین تری تشخیص داده می‌شوند، بدون در نظر گرفتن نوع جهش در گیرنده ویتامینD، یک دوره آزمایشی ۳-۶ ماهه کلسیم خوراکی با دوز بالا شروع گردد. همچنین در بیمارانیکه در شروع مقاوم به درمان خوراکی هستندو تحت درمان وریدی قرار میگیرند بعد از بهبود بالینی ریکتز، تغییر درمان به کلسیم خوراکی با دوز بالا (۹-۵/۳ گرم/کیلوگرم/روزانه) منجر به بهبود قدرت و کشش عضلات و افزایش سرعت رشد قدی وکاهش دردهای استخوانی و شکستگی خواهد شد.

تقدیر و تشکر

بدینوسیله از تمامی اساتید، دانشجویان و پرسنل بخش بیماری های کودکان بیمارستان امام رضا(ع) شهر مشهد و نیز خانم نوشین عبداله پور که در انجام این تحقیق همکاری داشتند، تشکر و قدردانی می گردد.

[DOR: 20.1001.1.15614107.1395.19.2.9.8]
[DOI: 10.22088/jbums.19.2.65]

High Dose Oral Calcium Treatment in Patients with Vitamin D-dependent Rickets Type II

R. Vakili (MD)[1], S. Noroozi Asl (MD) [*1], M. Sezavar (MD)[2], H. Zaeri (MD) [3]

1.Department of Pediatrics Endocrinology, Faculty of Medicine, Mashhad university of Medical Sciences, Mashhad, I.R.Iran
2.Department of Pediatrics, Faculty of Medicine, Mashhad University of Medical Sciences, Mashhad, I.R.Iran
3.Neonatal and Children Health Research Center, Golestan University of Medical Sciences, Gorgan, I.R.Iran

J Babol Univ Med Sci; 19(2); Feb 2017; PP: 65-70
Received: Oct 6th 2016, Revised: Nov 26th 2016, Accepted: Jan 15th 2017.

ABSTRACT

BACKGROUND AND OBJECTIVE: Vitamin D-dependent rickets type II (VDDR2) is a rare genetic disorder caused by mutations in vitamin D receptor (VDR) and leads to resistance to biological effects of calcitriol. Based on the type of mutation, this disease is resistant to calcitriol even at high doses of calcitriol and successful treatment of these patients requires hypocalcemic modification through administration of high doses of calcium and bypassing the intestinal defect in VDR signaling. In addition to the need for frequent hospitalization and high costs, intravenous administration of calcium is associated with complications and problems such as arrhythmia and sepsis, venous catheter infection and hypercalciuria. This study aims to report the positive treatment effects of high doses of oral calcium in 4 patients with vitamin D-dependent rickets type II.

CASE REPORT: In this study, 4 patients with vitamin D-dependent rickets type II, diagnosed based on clinical and biochemical symptoms of rickets with alopecia, underwent therapy using high doses of oral calcium (300 mg/kg/day) in pediatric endocrinology and metabolism center of Imam Reza hospital. After a short period, increased growth rate in height, strength and elasticity of muscles was observed in addition to biochemical improvements without serious side effects and even one patient started walking independently within the first week of therapy for the first time. Patients were regularly followed up in terms of height and weight, growth rate and biochemical factors including calcium, phosphorus and alkaline phosphatase every 3 months for one year.

CONCLUSION: Regardless of the type of mutation in vitamin D receptor, it is suggested that a 3-6 months trial of high dose oral calcium be started in each patient with vitamin D-dependent rickets type II, particularly for patients whose disease was diagnosed at lower ages.

KEY WORDS: *Vitamin D-dependent rickets type II, High dose oral calcium, Vitamin D receptor, calcitriol.*

Please cite this article as follows:

Vakili R, Noroozi Asl S, Sezavar M, Zaeri H. High Dose Oral Calcium Treatment in Patients with Vitamin D-dependent Rickets Type II. J Babol Univ Med Sci. 2017;19(2):65-70.

* **Corresponding author: S. Noroozi Asl (MD)**
Address: Department of Pediatrics, Faculty of Medicine, Mashhad University of Medical Sciences, Mashhad, I.R.Iran
Tel: +98 51 38593045
E-mail: Norouziasls@mums.ac.ir

[DOR: 20.1001.1.15614107.1395.19.2.9.8]
[DOI: 10.22088/jbums.19.2.65]

References

1.O'Riordan JL, Bijvoet OL. Rickets before the discovery of vitamin D. BoneKEy Rep. 2014; 8(3). doi:10.1038/bonekey.2013.212.

2.Bouillon R, Suda T. Vitamin D: calcium and bone homeostasis during evolution. BoneKEy Rep. 2014;8(3).

3.Glorieux FH, Pettifor JM. Vitamin D/dietary calcium deficiency rickets and pseudo-vitamin D deficiency rickets. BoneKEy reports. 2014;19(3): 524.

4.Ebeling PR. Vitamin D and bone health: epidemiologic studies. BoneKEy. 2014;511(3).

5.Ghadimi R, Esmaeilzadeh S, Firoozpour M, Ahmadi A. Does vitamin D status correlate with clinical and biochemical features of polycystic ovarysyndrome in high school girls?. Caspian J Intern Med. 2014; 5(4): 202-8.

6.Akbari R, Adelani B, Ghadimi R. Serum vitamin D in hypertensive patients versus healthy controls is there an association?. Caspian J Intern Med. 2016 Summer;7(3):168-172

7.Pang Q, Qi X, Jiang Y, Wang O, Li M, Xing X, Dong J ,XianqianW. Clinical and genetic findings in a chinese family with VDR-associated hereditary vitamin D-resistant rickets. Bone Res. 2016;4(16018):1038.

8.Feldman D, Malloy J. Mutations in the vitamin D receptor and hereditary vitamin D-resistant rickets. Bonekey Rep. 2014;3:510.

9.Van Cromphaut SJ, Rummens K, Stockmans I, Van Herck E, Dijcks FA, Ederveen AG, et al. Intestinal calcium transporter genes are upregulated by estrogens and the reproductive cycle through vitamin D receptor-independent mechanisms. J Bone Miner Res. 2003;18(10):1725-36.

10.Fraher LJ, Karmali R, Hinde FR, Hendy GN, Jani H, Nicholson L, et al. Vitamin D-dependent rickets type II: extreme end organ resistance to 1,25-dihydroxy vitamin D3 in a patient without alopecia. Eur J Pediatr 1986;145(5):389-95.

11.Colin EM, Van Den Bemd GJ, Van Aken M, Christakos S, De Jonge HR, Deluca HF, et al. Evidence for involvement of 17beta-estradiol in intestinal calcium absorption independent of 1,25-dihydroxyvitamin D3 level in the Rat. J Bone Miner Res 1999;14(1):57-64.

12.Hochberg Z, Tiosano D, Even L. Calcium therapy for calcitriol-resistant rickets Calcium therapy for calcitriol-resistant rickets. J pediatrics. 1992;121(5-1):803-8.

13.Wong GW, Leung S, Law W, Cheung N, Oppenheimer S. Oral calcium treatment in vitamin D-dependent ricketd type ll. J Paediatr Child Health. 1994;30(5):444-6.

14.Sakati N, Woodhouse NJ, Niles N, Harfi H, Grange DA, Marx S. Hereditary resistance to 1,25-dihydroxyvitamin D: clinical and radiological improvement during high-dose oral calcium therapy. Horm Res. 1986;24(4):280-7.

15.Huang K, Malloy P, Feldman D, Pitukcheewanont P. Enteral calcium infusion used successfully as treatment for a patient with hereditary vitamin D resistant rickets (HVDRR) without alopecia: a novel mutation. Gene. 2013;10;512(2):554-9.

16.Srivastava T, Alon US. Cinacalcet as adjunctive therapy for hereditary 1,25-dihydroxyvitamin D-resistant rickets. J Bone Miner Res. 2013;28(5):992-6.

17.Azemi M, Berisha M, Ismaili-Jaha V1, Kolgeci S, Hoxha R, Grajçevci-Uka V, Hoxha-Kamberi T. Vitamin D - Dependent Rickets, Type II Case Report. Mater Sociomed. 2014;26(1):68-70.

[DOR: 20.1001.1.15614107.1395.19.2.9.8]
[DOI: 10.22088/jbums.19.2.65]